

Organisation en réseaux pour la prise en charge des effets indésirables de l'immunothérapie anticancéreuse

Network organization and management of adverse events associated with cancer immunotherapy

J.M. Michot¹, S. Champiat^{1,2}, O. Lambotte^{2,3}

RÉSUMÉ

L'arrivée des nouvelles immunothérapies anti-CTLA-4 et anti-PD-1/PD-L1 constitue une réelle révolution en oncologie médicale. Tout d'abord, leur mécanisme d'action est un vrai changement de paradigme : au lieu de cibler la cellule tumorale elle-même, ces traitements cherchent à vaincre l'immunosuppression induite par la tumeur ou son microenvironnement. En levant les freins du système immunitaire, ces bloqueurs des points de contrôle du système immunitaire permettent d'induire des réponses anti-tumorales prolongées et d'augmenter la survie des patients. Ces nouvelles immunothérapies présentent également un profil de toxicité différent de celui des traitements anticancéreux conventionnels, appelé effets indésirables liés à l'immunité. Ceux-ci résultent de l'activation du système immunitaire contre les tissus normaux de l'organisme et peuvent être à l'origine de manifestations auto-immunes. Ce profil de toxicité singulier nous pousse à modifier nos pratiques cliniques : c'est l'objet de cette revue qui fait le point sur les différents effets indésirables et leur prise en charge.

Mots-clés : Réseau de soins – Effets indésirables liés à l'immunité – Immunothérapies anticancéreuses anti-PD-1, anti-PD-L1 et anti-CTLA-4.

SUMMARY

The advent of the new anti-CTLA-4 and anti-PD-1/PD-L1 immunotherapies is a revolution in medical oncology. First, their mechanism of action is a real paradigm shift: instead of targeting the tumor cell itself, these treatments seek to overcome immunosuppression induced by the tumor or its microenvironment. By lifting the brakes of the immune system, these immune checkpoints blockers can induce prolonged antitumor responses and increase patient survival. These new immunotherapies also have a different toxicity profile compared to conventional anticancer treatments, known as immune-related adverse events. They result from the activation of the immune system against normal tissues and can trigger autoimmune diseases. This singular profile of toxicity prompts us to modify our clinical practice: this is the topic of this review, which will describe the different adverse events and their management.

Keywords: Network care organization – Immune-related adverse events – Cancer immunotherapies anti-PD-1, anti-PD-L1 and anti-CTLA-4.

¹ Gustave Roussy, université Paris-Saclay, département d'innovations thérapeutiques et d'essais précoces (DITEP), Villejuif.

² Université Paris-Sud, Le Kremlin-Bicêtre.

³ Service de médecine interne et d'immunologie clinique, AP-HP, hôpital Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre.

Les checkpoints immunitaires, ou points de contrôle de la réponse immunitaire, sont un ensemble de récepteurs et de ligands qui interviennent dans la modulation de la réponse lymphocytaire T. Leur rôle physiologique est de conserver la tolérance du soi et de moduler l'intensité et la durée de la réponse immunitaire. Ces points de contrôle immunitaires sont surexprimés à la surface des cellules cancéreuses et au sein du microenvironnement tumoral. Les nouvelles immunothérapies qui les ciblent (anti-CTLA-4, anti-PD-1 et anti-PD-L1) peuvent induire des réponses antitumorales prolongées et augmenter la survie des patients.

Après la chirurgie, la radiothérapie, la chimiothérapie et les thérapies ciblées, les immunothérapies s'inscrivent désormais durablement comme une réalité thérapeutique incontournable dans le traitement de plusieurs cancers (tableau 1) : mélanomes, cancers pulmonaires, du rein, urothéliaux, ORL ou encore lymphomes de Hodgkin. Ces nouveaux agents anticancéreux permettent au système immunitaire de s'activer de façon efficace et d'éliminer les cellules tumorales (figure 1) [1]. Mais, en réactivant le système immunitaire contre les cellules cancéreuses, ces immunothérapies exposent aussi le patient à des toxicités inflammatoires ou auto-immunes mal connues des oncologues.

Organisation en réseaux pour la prise en charge des effets indésirables de l'immunothérapie anticancéreuse

Les événements indésirables d'origine immunologique sont caractérisés par leur diversité, leur imprévisibilité et leur résolution après un traitement adapté par les corticostéroïdes. Alors que la liste des différents types d'effets indésirables immunologiques signalés continue de s'allonger, leur grande diversité suggère que tous les organes du corps humain peuvent être atteints. La gestion des effets indésirables liés à l'immunité (EILI) nécessite une interprétation subtile des symptômes cliniques, le choix de tests de laboratoire et d'outils d'imagerie appropriés, et la capacité de différencier les autres diagnostics et de tenir compte de la progression tumorale, des comorbidités et des événements concomitants non liés (tels que les infections).

Grâce à leurs connaissances approfondies inhérentes à leurs spécialités, les spécialistes d'organes peuvent aider à gérer les EILI. Plusieurs groupes ont suggéré que les oncologues qui prescrivent des immunothérapies dans leur pratique clinique de routine devraient créer un réseau de soutien de spécialistes des organes pour la gestion de ces toxicités. C'est dans ce contexte que le centre de cancérologie Gustave Roussy a mis en place, en avril 2016, le comité d'évaluation multidisciplinaire ImmunoTox, comité académique composé de spécialistes des organes et de spécialistes en pharmacovigilance. Cet article présente les principes de l'organisation en réseau pour la gestion en pratique clinique des EILI.

Tableau I. Molécules anti-PD-1 et anti-CTLA-4 ayant actuellement une AMM (au 1^{er} octobre 2019).

Cible	Molécule (nom commercial)	Indications (AMM)
CTLA-4	Ipilimumab (Yervoy®)	Mélanome
	Nivolumab (Opdivo®)	- Mélanome - Cancer bronchique non à petites cellules - Carcinome rénal - Lymphome de Hodgkin - Cancer épidermoïde de la tête et du cou - Carcinome urothélial
	Pembrolizumab (Keytruda®)	- Mélanome - Cancer bronchique non à petites cellules - Lymphome de Hodgkin - Carcinome urothélial - Cancer épidermoïde de la tête et du cou
	Cémiplimab (Litayo®)	Carcinome épidermoïde cutané métastatique ou localement avancé
PD-1	Atézolizumab (Tecentriq®)	- Carcinome urothélial - Cancer bronchique non à petites cellules
	Durvalumab (Imfinzi®)	Cancer bronchique non à petites cellules
PD-L1	Avélumab (Bavencio®)	Carcinome de Merkel
	Nivolumab + ipilimumab (Yervoy® + Opdivo®)	Mélanome

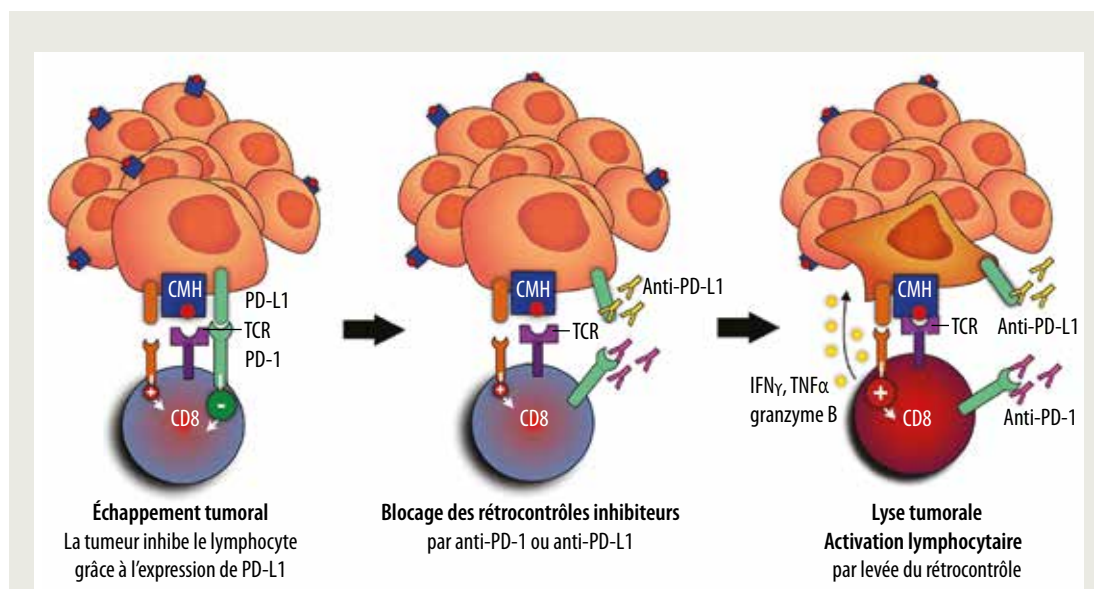


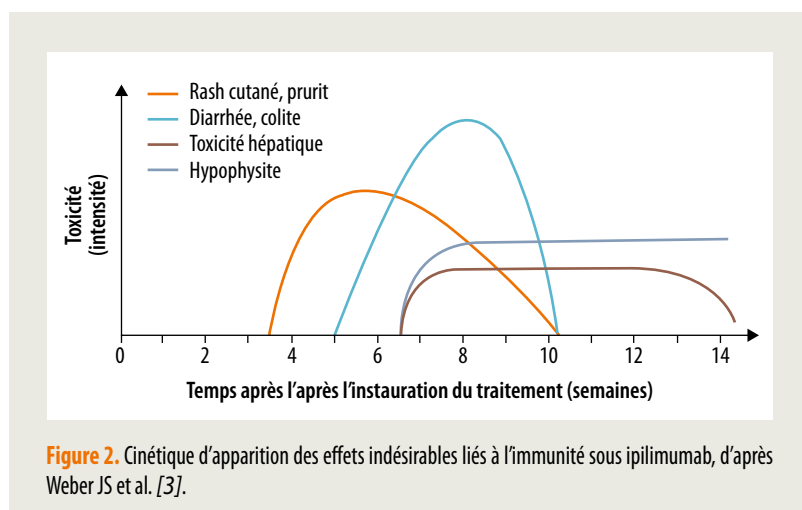
Figure 1. Mécanisme d'action des anti-PD-1 et anti-PD-L1. La cellule tumorale est capable de maintenir les lymphocytes T dans un état d'anergie en exprimant le ligand PD-L1 afin d'échapper à la réponse immunitaire. Les traitements ciblant le récepteur PD-1 ou son ligand, PD-L1, empêchent le récepteur PD-1 d'inhiber le lymphocyte T. L'intégration des différents cosignaux activateurs et inhibiteurs va ainsi être en faveur de l'activation du lymphocyte T, qui va libérer des cytokines pro-inflammatoires, proliférer et entraîner la lyse de la cellule tumorale.

Caractéristiques générales des toxicités des immunothérapies anticancéreuses

Contrairement aux toxicités classiques des chimiothérapies ou des thérapies ciblées, les immunothérapies entraînent de nouvelles toxicités dites "immuno-médiées", encore appelées EILI. Les mécanismes de survenue des EILI restent à ce jour mal connus, mais sont vraisemblablement liés à l'activation de lymphocytes autoréactifs.

Tableau II. Effets indésirables liés à l'immunité observés sous inhibiteurs des points de contrôle immunitaires.

Type d'effet indésirable	Effets indésirables
Cutané	Rash, prurit, psoriasis, vitiligo, syndrome de Lyell, syndrome de Steven-Johnson
Digestif	Diarrhée, douleur abdominale, nausées, vomissements, iléus, entérocologie, perforation digestive, pancréatite, gastrite
Endocrinien	Hypophysite avec insuffisance hypophysaire, insuffisance surrénalienne, hyper- ou hypothyroïdie, diabète auto-immun
Général	Fatigue, céphalées, syndrome grippal, réaction à la perfusion
Hématologique	Anémie hémolytique, thrombopénie auto-immune, pancytopenie
Hépatique	Élévation des transaminases ou de la bilirubine
Musculoarticulaire	Arthrite, polyarthrite, myosite
Neurologique	Neuropathies sensitives ou motrices, syndrome de Guillain-Barré, myasthénie, méningite, encéphalite, myélite
Ophthalmologique	Blépharite, conjonctivite, épisclérite, sclérite, uvéite
Rénal	Néphrite
Respiratoire	Pneumopathie interstitielle, granulomatose, épanchement pleural
Vasculaire ou cardiologique	Angiopathie, myocardite, péricardite, artérite, vascularite



Quelle que soit leur cible, les inhibiteurs des points de contrôle immunitaires (anti-CTLA-4, anti-PD-1 et anti-PD-L1) ont un spectre de toxicité similaire, mais avec des différences de fréquence. Globalement, les toxicités – quelle que soit leur sévérité – affectent 60 % des patients. Les EILI observés avec les anti-CTLA-4 sont plus sévères que ceux rencontrés avec les anti-PD-1/PD-L1 : 30 % de toxicités de grade 3-4, contre 15 % environ [2]. Ces EILI peuvent théoriquement atteindre tous les organes, ce qui se traduit par un spectre de toxicités particulièrement large (**tableau II**). L'essentiel des EILI affectent la peau, le tube digestif, le système endocrinien, le foie et les poumons. Les toxicités les plus fréquentes sont le plus souvent peu sévères et disparaissent habituellement avec la suspension de l'immunothérapie, voire l'instauration d'une corticothérapie. Le défi actuel est de ne pas négliger les autres effets indésirables rares, voire exceptionnels (< 1 %) mais pouvant rapidement engager le pronostic vital ou fonctionnel, comme les toxicités cardiaques (myocardite), neurologiques (myasthénie, syndrome de Guillain-Barré) ou hématologiques (pancytopenie). Pour les anti-CTLA-4, les toxicités les plus fréquentes sont les rashes cutanés et la diarrhée (> 30 %). Pour les anti-PD-1/PD-L1, il s'agit le plus souvent de fatigue et de rashes cutanés (> 15 %) (**tableau III**). On observe plus de diarrhées, de rashes cutanés ou d'hypophysites avec les anti-CTLA-4. Avec les anti-PD-1, il semble que le risque de pneumopathie inflammatoire, d'hypothyroïdie ou d'arthralgie soit plus élevé. L'association des immunothérapies anti-CTLA-4 et anti-PD-1 double la fréquence des toxicités sévères, avec près de 60 % de toxicités de grade 3-4 ; les EILI considérés jusque-là comme rares en monothérapie ont alors plus de risque de survenir. Une des particularités des EILI est qu'ils peuvent survenir longtemps après le début de l'immunothérapie, voire plusieurs mois après l'arrêt du traitement (**figure 2**) [3]. Il est donc nécessaire de continuer à surveiller particulièrement la survenue des EILI, même si le patient est traité depuis plusieurs mois et que la tolérance initiale a été bonne.

Tableau III. Principales toxicités liées aux anti-PD-1 (monothérapie).

Fatigue	15-30 %
Rash cutané	15 %
Diarrhée	10-15 %
Hypothyroïdie	5-10 %
Hépatites	5 %
Pneumopathie inflammatoire	3-5 %

Prise en charge générale des EILI (figure 3)

La plupart des EILI sont peu sévères et peuvent être traités symptomatiquement, c'est-à-dire sans recours à un traitement corticoïde systémique. Cependant, certains peuvent directement menacer le pronostic vital et doivent être reconnus le plus tôt possible pour être pris en charge le mieux possible.

La prise en charge des toxicités liées aux immunothérapies repose sur 5 piliers proposés en 2015 à Gustave Roussy : prévenir, anticiper, détecter, traiter, surveiller [4].

Pilier 1 : prévenir

C'est probablement l'un des piliers les plus importants pour faire face à ces toxicités nouvelles, peu connues des médecins et du personnel soignant. Il s'agit d'informer le patient et son entourage, mais aussi les professionnels de la santé participant au parcours de soins (infirmiers, pharmaciens, médecins généralistes, urgentistes) de l'existence et de la spécificité des toxicités liées à l'immunothérapie. En effet, ces personnes qui jouent un rôle crucial dans la prise en charge du patient peuvent se retrouver en première ligne en cas de toxicité. Afin d'éviter un retard de la prise en charge qui risquerait d'aggraver la sévérité de l'effet indésirable, tout symptôme nouveau ou inhabituel, ou toute aggravation d'un symptôme préexistant, doit faire craindre un EILI et doit être rapidement rapporté. Il est important de rappeler que la prise en charge des toxicités immunomédiées est souvent différente de celle des toxicités habituelles liées aux traitements conventionnels (chimiothérapies, thérapies ciblées, etc.), et il convient de recommander aux patients de ne pas s'automédiquer. Le port d'une carte "Patient sous immunothérapie" et l'envoi d'une lettre d'information au médecin traitant peuvent être utiles afin de sensibiliser les soignants à la gestion des éventuelles complications de ces nouvelles immunothérapies. Sur cette carte peuvent figurer les principales particularités des EILI et les coordonnées de l'équipe oncologique.

Pilier 2 : anticiper

Rechercher des facteurs de risque

Avant l'instauration de l'immunothérapie, il est recommandé de rechercher tout antécédent personnel ou familial de pathologie auto-immune ou d'infection virale (VIH, VHB, VHC, etc.) ou mycobactérienne chronique (tuberculose). Ces comorbidités infectieuses ne sont pas pour autant des contre-indications à une immunothérapie par des inhibiteurs des points de contrôle immuni-

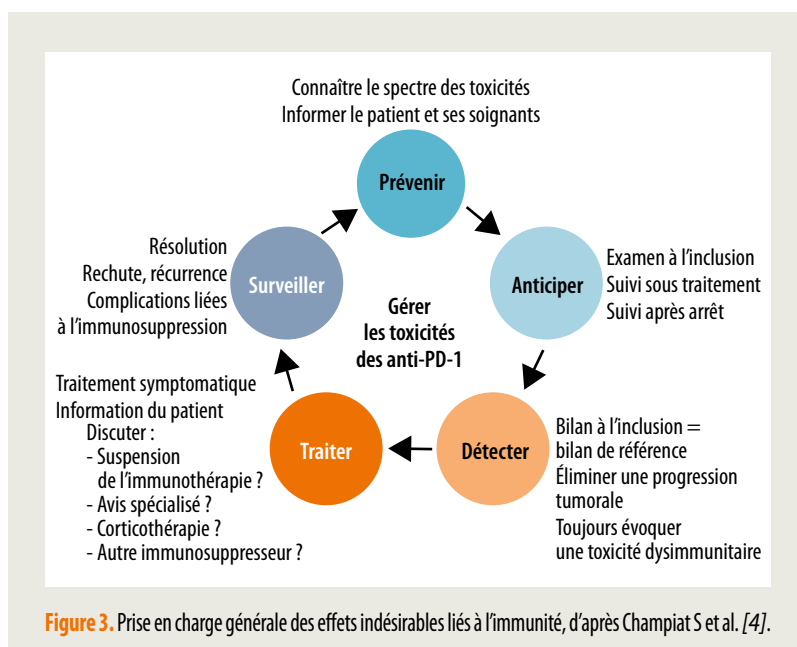


Figure 3. Prise en charge générale des effets indésirables liés à l'immunité, d'après Champiat S et al. [4].

naires, mais elles peuvent conduire à gérer différemment les complications des patients, surtout si un traitement par corticoïdes systémiques ou immunosuppresseur est nécessaire. Il convient également de rechercher à l'interrogatoire des antécédents de pathologie auto-immune ou inflammatoire, comme les rhumatismes d'heure inflammatoire, des diarrhées chroniques, un psoriasis, des troubles endocriniens (diabète, dysthyroïdie), ou tout autre antécédent de maladie chronique, ou encore une prise de corticoïdes ou d'anti-inflammatoires prolongée, qui pourrait être liée à une maladie auto-immune. À ce jour, la plupart des essais ont exclu les patients ayant ce type d'antécédents personnels, et les données de tolérance dans cette population spécifique peuvent faire défaut. Cependant, les séries de cas rapportées semblent montrer qu'un traitement par immunothérapie peut être envisagé malgré un risque élevé de poussées ou de survenue d'autres EILI [5, 6]. Les antécédents de maladie auto-immune ou inflammatoire ne doivent donc pas contre-indiquer systématiquement l'immunothérapie ; cependant, le rapport bénéfice/risque est à discuter au cas par cas avec le patient selon la sévérité de sa maladie et les risques associés. Si elle est envisagée, l'immunothérapie devra alors s'accompagner d'une surveillance plus rapprochée et multidisciplinaire.

Bilan préthérapeutique (encadré 1, p. 58)

Le bilan préthérapeutique clinique et paraclinique est essentiel, car il servira de référence en cas d'apparition d'effets indésirables. Sur le plan clinique, au-delà d'un examen général, il convient de réaliser un électro-

DOSSIER

cardiogramme de référence (en raison de troubles cardiaques décrits sous immunothérapie). En fonction des antécédents, toute pathologie chronique préexistante doit être réévaluée de façon appropriée afin de pouvoir détecter ultérieurement toute dégradation : EFR avec DLCO en cas d'antécédents respiratoires, bilan cardiovasculaire avec échographie cardiaque en cas d'antécédents cardiaques, évaluation neurologique en cas de neuropathie préexistante, etc.

De façon systématique, avant de commencer une immunothérapie par inhibiteurs des points de contrôle immunitaires, le bilan paraclinique doit comprendre une numération-formule sanguine (NFS), un bilan hépatique (ASAT, ALAT, GGT, PAL et bilirubine), un ionogramme sanguin, une créatininémie, une glycémie à jeun, une bandelette urinaire. Une évaluation de la fonction thyroïdienne doit être réalisée, en raison de la fréquence des dysthyroïdies, avec un dosage de la TSH et de la T4. Une imagerie pulmonaire récente (scanner en coupes fines) doit être disponible afin de servir de référence si une toxicité pulmonaire survenait.

La réalisation des sérologies virales du VIH, du VHB et du VHC fait partie des bonnes pratiques cliniques avant l'instauration d'un traitement anticancéreux. Toute anomalie présente sur ce bilan préthérapeutique doit être explorée et prise en charge de façon appropriée. La recherche systématique d'autoanticorps (comme les antinucléaires, les antithyropéroxydase, les antithyroglobulines, etc.) n'est pas recommandée actuellement. En cas de traitement par anti-CTLA-4 et en raison du risque plus important d'hypophysite, il est recommandé d'ajouter une évaluation des différents axes hormonaux antéhypophysaires : dosage de l'ACTH et cortisolémie à 8 h, dosage de la FSH et de la LH et testostéronémie. Le dosage de l'amylase et de la lipase est également préconisé si une combinaison d'immunothérapies anti-PD-1 + anti-CTLA-4 est envisagée, du fait du risque plus fréquent de pancréatite.

- NFS.
- Bilan hépatique : ASAT, ALAT, GGT, PAL et bilirubine.
- Ionogramme sanguin, créatininémie, glycémie à jeun, bandelette urinaire.
- CK, troponine et BNP.
- TSH, T4.
- Imagerie pulmonaire.
- Sérologies virales VIH, VHB, VHC.
- Si traitement par anti-CTLA-4, ajouter : ACTH et cortisolémie à 8 h, FSH, LH, testostéronémie.
- En cas d'association anti-CTLA-4 et anti-PD-1, ajouter : amylase et lipase.

Encadré 1. Bilan recommandé avant l'instauration d'une immunothérapie, d'après Haanen JBAG et al. [7].

Pilier 3 : détecter en restant attentif tout au long du traitement et après l'arrêt de l'immunothérapie

Comme nous l'avons vu précédemment, les EILI peuvent survenir à n'importe quel moment du traitement, parfois même plusieurs mois après la dernière injection. En pratique, l'apparition de nouveaux symptômes ou toute modification de l'état clinique, biologique ou radiologique par rapport au début du traitement doivent faire évoquer un EILI. Sur le plan clinique, il convient de faire particulièrement attention à la survenue de signes respiratoires (toux, dyspnée), digestifs (diarrhée) ou cutanés (rash, prurit). Enfin, des signes généraux non spécifiques doivent faire évoquer une toxicité endocrinienne (dysthyroïdie en particulier). Il est recommandé de réaliser avant chaque injection un bilan biologique minimal comprenant : NFS, bilan hépatique, ionogramme, créatininémie, glycémie, CPK. Le bilan biologique recherchera en particulier une toxicité hématologique (anémie, thrombopénie), hépatique (élévation des transaminases) ou rénale (élévation de la créatininémie). La surveillance régulière, mais plus espacée, de la TSH tous les 2 à 3 mois est préconisée afin de détecter une dysthyroïdie.

En cas d'événement indésirable, il convient de garder en tête que l'étiologie la plus fréquente reste la progression tumorale : une évaluation tumorale par imagerie est donc souvent nécessaire. Il faut également faire le diagnostic différentiel infectieux, avec des prélèvements à visée bactériologique ou virale, ce d'autant qu'une corticothérapie peut être envisagée ou que le patient a pu être exposé à une corticothérapie.

Enfin, le diagnostic d'une toxicité liée à l'immunothérapie doit être systématiquement suspecté, en se rappelant qu'un même symptôme peut être révélateur de pathologies auto-immunes différentes (par exemple, une dyspnée peut révéler une pneumopathie inflammatoire, mais aussi un épanchement pleural ou péricardique, une myocardite, etc.).

Pilier 4 : traiter

La suspicion ou le diagnostic d'un EILI nécessite toujours une surveillance rapprochée afin de détecter toute aggravation ou toute résistance au traitement. Il convient d'informer le patient des signes de gravité qui doivent l'amener à consulter rapidement.

Lorsqu'un EILI est diagnostiqué, plusieurs éléments doivent être discutés (figure 4) :

- ✓ information du patient sur les éléments de surveillance ;
- ✓ traitement symptomatique ;
- ✓ suspension ou arrêt de l'immunothérapie concernée ;

- ✓ instauration d'une corticothérapie ;
- ✓ recours à un avis spécialisé.

En cas de difficultés diagnostiques, la suspension de l'immunothérapie doit être privilégiée, afin de ne pas risquer d'aggraver un potentiel EILI. En dehors des toxicités endocriniennes contrôlées par un traitement substitutif, la plupart des toxicités liées à l'immunothérapie nécessitent sa suspension au moins temporaire jusqu'à ce que la toxicité soit résolue. Dans le cas d'une toxicité sévère (grade 3-4) ou modérée mais non résolutive malgré un traitement adapté, il est généralement recommandé d'arrêter de manière permanente l'immunothérapie concernée.

Le traitement de première intention de nombreux EILI repose sur une corticothérapie systémique, habituellement administrée à la dose de 1 mg/kg/j par voie orale et maintenue jusqu'au contrôle de la toxicité, suivie d'une réduction progressive par paliers successifs pendant au moins 1 mois en raison du risque de rechute à l'arrêt des corticoïdes.

De nombreuses toxicités dépassant le domaine de spécialisation de l'oncologue, il convient de recourir facilement à l'avis d'un spécialiste d'organe, afin d'optimiser le bilan diagnostique et la prise en charge thérapeutique. Plusieurs algorithmes et recommandations ont été proposés pour la prise en charge des différents EILI. Les recommandations de prise en charge actuellement publiées ne reposent que sur un consensus d'experts, car aucune étude prospective n'a permis à ce jour de comparer les différentes modalités proposées [7].

Pilier 5 : surveiller

La plupart des EILI répondent favorablement à la suspension de l'immunothérapie et à la mise sous corticoïdes. C'est particulièrement vrai pour les toxicités digestives, pulmonaires, hépatiques ou rénales. Cependant, certaines toxicités peuvent mettre plus longtemps à se résoudre, et certaines peuvent même être responsables de séquelles définitives, ce qui est le cas des toxicités endocriniennes, qui nécessitent la plupart du temps un traitement hormonal substitutif à long terme.

Une diminution trop rapide de la corticothérapie peut favoriser une rechute de l'EILI et nécessiter alors le retour à une forte dose de corticoïdes afin de réaliser une diminution encore plus progressive. Par ailleurs, certains patients peuvent également présenter de nouvelles toxicités liées à l'immunothérapie. La grande majorité des patients présente une résolution de l'EILI après une corticothérapie adaptée. En cas de résistance au traitement corticoïde, un avis spécialisé doit être demandé pour rechercher un autre diagnostic et discuter de l'intérêt d'un traitement immunosuppresseur

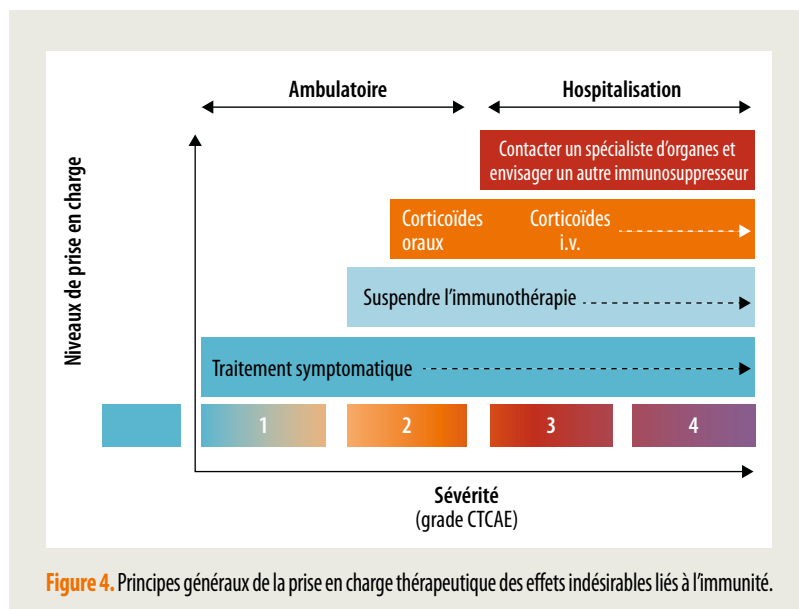


Figure 4. Principes généraux de la prise en charge thérapeutique des effets indésirables liés à l'immunité.

(comme les anti-TNF pour les colites sévères résistantes aux corticoïdes).

La corticothérapie au long cours (≥ 1 mg/kg/j pendant au moins 1 mois) ou tout autre immunosuppresseur expose le patient à un risque d'infection opportuniste. Dans ces situations, il convient d'instaurer une prophylaxie par triméthoprime-sulfaméthoxazole en prévention primaire de la pneumocystose et de rester attentif en cas de signes infectieux (risque d'infections fongiques).

En général, la reprise de l'immunothérapie est envisageable lorsque le grade de la toxicité est inférieur ou égal à 2. Pour les toxicités plus sévères (grade 3 ou 4), la reprise de l'immunothérapie doit être discutée au cas par cas en RCP ImmunoTox, car il s'agit habituellement d'une contre-indication. Toute reprise de l'immunothérapie après une toxicité sévère doit alors se faire dans le cadre d'une surveillance très rapprochée, car elle expose au risque de rechute de la toxicité antérieure, voire à la survenue de nouvelles toxicités.

Prise en charge spécifique des toxicités les plus fréquentes des anti-PD-1

Asthénie

Incidence : anti-CTLA-4 : 15-30 % ; anti-PD-1 : 15-35 % ; anti-CTLA-4 + anti-PD-1 : 40 %.

Grade 3-4 : anti-CTLA-4 : 1 % ; anti-PD-1 : 1 % ; anti-CTLA-4 + anti-PD-1 : < 5 %.

Le plus souvent, l'étiologie de l'asthénie n'est pas identifiée ; elle peut cependant être révélatrice de nombreux

DOSSIER

EIL, en particulier endocriniens, mais également pulmonaires, neurologiques, hématologiques ou cardiaques.

Diagnostic: fatigue inhabituelle avec retentissement sur les activités de la vie quotidienne.

Il faut rechercher des signes associés pouvant orienter vers un diagnostic spécifique: dyspnée, faiblesse ou douleurs musculaires, douleurs articulaires, fatigabilité à l'effort, douleur thoracique, ralentissement psychomoteur, confusion.

Signes de gravité: fatigue ne cédant pas au repos, interférant avec les activités instrumentales (grade 2) ou élémentaires (grade 3) de la vie quotidienne.

Diagnostics à rechercher:

✓ étiologies habituelles en cancérologie: progression tumorale, douleur, iatrogénie médicamenteuse (opiacés, anxiolytiques, etc.);

✓ sepsis;

✓ toxicités dysimmunitaires:

- endocrinologiques: hypothyroïdie, insuffisance surrénalienne, diabète, hypophysite,
- neurologiques: encéphalite, syndrome de Guillain-Barré, myasthénie,
- hématologiques: anémie hémolytique,
- respiratoires: pneumonie inflammatoire,
- cardiaques: myocardite.

Bilan diagnostique: en l'absence d'étiologie évidente, si l'asthénie est prolongée ou de grade ≥ 2 :

✓ ECG, bandelette urinaire;

✓ NFS, CRP, ionogramme, urée, créatininémie, bilan hépatique, calcémie, albuminémie, glycémie à jeûn, CPK, électrophorèse des protéides;

✓ bilan endocrinien: cortisolémie à 8 h, TSH, T4.

Rash cutané

Incidence: anti-CTLA-4: 24 %; anti-PD-1: 15 %; anti-CTLA-4 + anti-PD-1: 40 %.

Grade 3-4: anti-CTLA-4 ou anti-PD-1: < 3 %; anti-CTLA-4 + anti-PD-1: < 5 %.

Le rash cutané survient la plupart du temps dans les premières semaines.

Diagnostic: classiquement, rash maculopapuleux affectant le tronc et/ou les membres; il est plus ou moins prurigineux.

Signes de gravité: atteinte muqueuse, sensation de brûlure ou de tension cutanées, fièvre > 39 °C, anomalies biologiques, décollement de l'épiderme, éruption bulleuse, diffusion rapide.

Diagnostic différentiel: toxidermie liée à un autre toxique, infection virale aiguë, dermatite de contact, vascularite.

Bilan: en cas de sévérité, de présentation inhabituelle, d'absence de réponse au traitement de première intention:

✓ NFS, ionogramme et bilan hépatique; hémocultures en cas de fièvre;

✓ biopsie cutanée.

Prise en charge thérapeutique

Rash peu sévère (grade 1-2):

✓ émoullient;

✓ traitement local par dermocorticoïdes;

✓ antihistaminiques en cas de prurit;

✓ poursuite possible de l'immunothérapie.

Rash avec signes de gravité (grade 3-4) ou absence de réponse au traitement:

✓ poursuite du traitement local;

✓ prise en charge spécialisée systématique;

✓ corticothérapie systémique orale, voire i.v. 1-2 mg/kg.

Diarrhée

Incidence: anti-CTLA-4: 30 %; anti-PD-1: 15 %; anti-CTLA-4 + anti-PD-1: 40 %.

Grade 3-4: anti-CTLA-4: 6 %; anti-PD-1: 2-3 %; anti-CTLA-4 + anti-PD-1: 9 %.

Diagnostic: augmentation de la fréquence ou de l'abondance des selles ou modification de leur consistance par rapport au transit habituel.

Signes de colite associés: douleurs abdominales, émissions glairosanglantes.

Signes de gravité: déshydratation, défense, contracture, sepsis, iléus.

Diagnostic différentiel: infection bactérienne entéropathogène, infection à *Clostridium difficile*, entéropathie d'origine cancéreuse, diarrhée post-antibiotique, hyperthyroïdie.

Bilan:

✓ NFS, CRP, ionogramme, urée, créatininémie, bilan hépatique;

✓ TSH, T4;

✓ coproculture avec recherche de *Clostridium difficile*;

✓ selon la gravité: imagerie digestive (TDM), sigmoïdo-colonoscopie à discuter avec le spécialiste.

Prise en charge thérapeutique

Diarrhée de grade 1: < 3 selles liquides/j en plus du transit habituel, absence de signes de gravité:

✓ traitement symptomatique par ralentisseur du transit, réhydratation orale;

✓ surveillance rapprochée;

✓ poursuite possible de l'immunothérapie;

✓ si persistance > 14 jours ou aggravation: suspendre l'immunothérapie, corticothérapie orale 0,5-1 mg/kg/j à commencer sans attendre la réalisation d'une exploration endoscopique spécialisée.

Diarrhée de grade 2: 4 à 6 selles/j en plus du transit habituel ou présence de signes de colite:

- ✓ suspendre l'immunothérapie;
- ✓ traitement symptomatique par ralentisseur du transit, réhydratation orale;
- ✓ surveillance rapprochée 2 fois par semaine;
- ✓ si persistance > 3 jours ou aggravation : corticothérapie orale 0,5-1 mg/kg/j à commencer sans attendre la réalisation d'une exploration endoscopique spécialisée.

Diarrhée de grade 3-4 : > 6 selles par jour en plus du transit habituel ou présence de signes de gravité :

- ✓ hospitalisation avec isolement de contact jusqu'à élimination d'une infection;
- ✓ corticothérapie i.v. 1-2 mg/kg/j;
- ✓ mise au repos digestif;
- ✓ arrêt de l'immunothérapie;
- ✓ imagerie digestive (TDM);
- ✓ avis spécialisé systématique avec réalisation d'une endoscopie digestive;
- ✓ avis chirurgical en cas de signes de colite;
- ✓ en l'absence d'amélioration après 72 heures de corticothérapie ou aggravation, il faut envisager un anti-TNF (infliximab).

Hypothyroïdie

Incidence : anti-CTLA-4 : 1-5 % ; anti-PD-1 : 5-10 % ; anti-CTLA-4 + anti-PD-1 : 20 %.

La sévérité de l'hypothyroïdie ne dépasse qu'exceptionnellement le grade 2.

Diagnostic : le plus souvent, il n'y a aucun symptôme ; le diagnostic est posé devant un bilan de routine montrant une élévation de la TSH avec une T4 normale ou diminuée.

Symptômes éventuellement associés : asthénie, prise de poids, constipation, frilosité, anorexie, bradycardie, ralentissement psychomoteur, myalgies, troubles de l'humeur.

Signes de gravité : retentissement sur la vie quotidienne, retentissement cardiovasculaire, myxoœdème.

Bilan :

- ✓ répéter TSH et T3, T4 ;
- ✓ ECG en cas de facteurs de risque cardiovasculaire ;
- ✓ échographie thyroïdienne ;
- ✓ recherche d'autoanticorps : antithyroperoxydase, antithyroglobuline.

Un avis spécialisé est nécessaire en cas d'autoanticorps positifs ou d'anomalie à l'échographie (nodules).

Prise en charge thérapeutique

En l'absence de symptômes : reconstruire la TSH à chaque cycle.

En cas de symptômes ou si la TSH est > 10 mUI/L :

- ✓ suspendre l'immunothérapie en cas de symptômes, le temps de la normalisation ;
- ✓ instaurer un traitement substitutif par L-thyroxine.

Toxicité hépatique

Incidence : anti-CTLA-4 ou anti-PD-1 : 5-10 % ; anti-CTLA-4 + anti-PD-1 : 25-30 %.

Grade 3-4 : anti-CTLA-4 ou anti-PD-1 : 1-2 % ; anti-CTLA-4 + anti-PD-1 : 15 %.

Diagnostic : le plus souvent, il n'y a aucun symptôme ; le diagnostic est posé devant un bilan de routine montrant une élévation des transaminases ou une cholestase biologique.

Signes de gravité : encéphalopathie, fièvre, coagulopathie, bilirubine > 10 N.

Diagnostic différentiel : progression tumorale, autre toxique (alcool, autre médicament, etc.), infection virale, obstruction biliaire.

Bilan à adapter selon la gravité :

- ✓ imagerie hépatique ;
- ✓ TP, TCA, fibrinogène, facteur V, albumine ;
- ✓ sérologies virales des hépatites A, B et C ; PCR hépatite E ;
- ✓ recherche d'autoanticorps : antinucléaires, anti-ADN, antimitocondries, anti-LKM, anti-LC1 ;
- ✓ bilan martial.

Prise en charge thérapeutique

Grade 1 : transaminases ≤ 3 N :

- ✓ arrêt des potentiels hépatotoxiques ;
- ✓ surveillance biologique hebdomadaire, poursuite possible de l'immunothérapie.

Grade 2 : 3 N < transaminases ≤ 5 N :

- ✓ bilan complet ;
- ✓ interruption de l'immunothérapie ;
- ✓ surveillance du bilan biologique 2 fois par semaine ;
- ✓ en cas d'aggravation du bilan hépatique : corticothérapie orale 1 mg/kg/j après avis spécialisé et discussion d'une biopsie hépatique.

Grade 3-4 : transaminases > 5 N ou signes de gravité :

- ✓ avis spécialisé et discussion d'une biopsie hépatique ;
- ✓ corticothérapie i.v. 1-2 mg/kg/j ;
- ✓ arrêt de l'immunothérapie ;
- ✓ surveillance du bilan biologique quotidien ;
- ✓ en cas de corticorésistance, il faut envisager un autre immunosuppresseur (mycophénolate).

Toxicité pulmonaire

Incidence : anti-CTLA-4 : 1-4 % ; anti-PD-1 : 3-5 % ; anti-CTLA-4 + anti-PD-1 : 10 %.

Grade 3-4 : anti-CTLA-4 : < 2 % ; anti-PD-1 : < 3 % ; anti-CTLA-4 + anti-PD-1 : < 3 %.

Diagnostic : dyspnée, toux, découverte fortuite à l'imagerie.

Signes de gravité : dyspnée de repos, fièvre, douleur thoracique, oxygénodépendance, détresse respiratoire.

Diagnostic différentiel : embolie pulmonaire, progression tumorale, infection pulmonaire, décompensation

RÉFÉRENCES

1. Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer* 2012;12(4):252-64.
2. Michot JM et al. Immune-related adverse events with immune checkpoint blockade: a comprehensive review. *Eur J Cancer* 2016;54:139-48.
3. Weber JS et al. Management of immune-related adverse events and kinetics of response with ipilimumab. *J Clin Oncol* 2012;30(21):2691-7.
4. Champiat S et al. Management of immune checkpoint blockade dysimmune toxicities: a collaborative position paper. *Ann Oncol* 2016;27(4):559-74.
5. Johnson DB et al. Ipilimumab therapy in patients with advanced melanoma and preexisting autoimmune disorders. *JAMA Oncol* 2016;2(2):234-40.
6. Menzies AM et al. Anti-PD-1 therapy in patients with advanced melanoma and preexisting autoimmune disorders or major toxicity with ipilimumab. *Ann Oncol* 2017;28(2):368-76.
7. Haanen JBAG et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2017;28(Suppl. 4):iv119-42.

d'une bronchopneumopathie chronique obstructive, insuffisance cardiaque ; autre toxicité dysimmunitaire : épanchement pleural, péricardite et myocardite, myasthénie, syndrome de Guillain-Barré.

Bilan :

- ✓ NFS, CRP ;
- ✓ hémoculture, antigénurie à la recherche de pneumocoques et de légionelles ± ECBC ;
- ✓ scanner thoracique coupes fines avec injection ;
- ✓ avis spécialisé systématique pour discuter :
 - EFR avec mesure de la DLCO,
 - fibroscopie bronchique avec lavage broncho-alvéolaire.

Prise en charge thérapeutique

Grade 1 asymptomatique :

- ✓ surveillance rapprochée avec avis spécialisé ;
- ✓ poursuite possible de l'immunothérapie.

Grade 2 symptomatique mais non oxygénodépendant :

- ✓ suspension de l'immunothérapie ;
- ✓ avis spécialisé rapide pour la réalisation d'une fibroscopie avec LBA ;
- ✓ en cas de signes en faveur d'une infection, commencer une antibiothérapie probabiliste à large spectre ;
- ✓ en l'absence d'arguments suggérant une infection et d'amélioration après 48 heures : instaurer une corticothérapie 1 mg/kg/j.

Grade ≥ 3 oxygénodépendant ou signes de gravité :

- ✓ hospitalisation, oxygénothérapie et informer et prendre l'avis du réanimateur ;
- ✓ arrêt de l'immunothérapie ;
- ✓ avis spécialisé en urgence pour la réalisation d'une fibroscopie avec LBA ;
- ✓ commencer sans tarder une corticothérapie i.v. 2-4 mg/kg/j, associée le plus souvent à une couverture infectieuse par antibiothérapie probabiliste à large spectre ;
- ✓ en l'absence d'amélioration après 48 heures ou en cas d'aggravation, il faut envisager un autre immunosuppresseur (cyclophosphamide, mycophénolate).

Prise en charge des toxicités complexes, terrains à risque, amélioration des connaissances... : la nécessité d'une organisation en réseaux

En raison de la récente multiplication des AMM, un nombre croissant de patients suivis pour un cancer seront exposés aux immunothérapies, et donc à la

survenue potentielle d'EILI. Les EILI fréquents, souvent peu sévères, peuvent être facilement gérés par l'oncologue au quotidien. Cependant, la survenue de toxicités rares ou graves dépasse le domaine de spécialisation du praticien et l'oblige à identifier dans son entourage des spécialistes d'organes pour l'aider dans la prise en charge. Confronté à ces toxicités depuis plusieurs années, le centre de cancérologie Gustave Roussy a, par exemple, mis en place un réseau ImmunoTox de référents spécialistes, qui ont rédigé des recommandations de prise en charge diagnostique et thérapeutique. Afin de faciliter leur utilisation au lit du malade, ces recommandations ont été intégrées dans une application mobile médicale accessible gratuitement (**encadré 2**).

Ces recommandations sont intégrées dans l'onglet "Immunothérapie" du *Manuel pratique d'oncologie* de Gustave Roussy. Cette application mobile est destinée aux médecins. Elle est téléchargeable gratuitement sur l'App Store et sur Google Play, on y trouve des informations sur la conduite à tenir, la prise en charge des différentes toxicités, le contact du spécialiste référent, etc.

Adresses pour télécharger l'application :

<https://itunes.apple.com/fr/app/manuel-pratique-doncologie/id733938480?mt=8>
<https://play.google.com/store/apps/details?id=com.iledesmedias.mpo>

Encadré 2. Application mobile proposée par Gustave Roussy pour la gestion des toxicités liées aux immunothérapies.

Ce type d'initiative peut s'organiser sur tout le territoire afin d'aider les prescripteurs d'immunothérapie dans la gestion des patients. La mise en place de RCP ImmunoTox permet également de discuter des prises en charge complexes, de la reprise éventuelle de l'immunothérapie (après toxicité), ou encore de la prise en charge des patients ayant des antécédents de pathologie auto-immune¹. De nombreuses questions restent sans réponse, et la coopération entre les différents réseaux ImmunoTox pourrait être essentielle pour améliorer les connaissances² et, ainsi, optimiser la prise en charge des patients dans les prochaines années. ■

¹ Demande d'avis en RCP ImmunoTox à Gustave Roussy : rcp.itox@gustaveroussy.fr

² Twitter @itoxreport : pour suivre l'actualité des publications scientifiques concernant les toxicités des immunothérapies.

J.M. Michot, S. Champiat et O. Lambotte déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.